

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИС (ЛЮБЕРЕЦКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СМЕРТНОСТИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА). ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

ЧАСТЬ 1. КАК ЛЕЧАТСЯ БОЛЬНЫЕ ПЕРЕД ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, И КАК ЭТО ВЛИЯЕТ НА СМЕРТНОСТЬ В СТАЦИОНАРЕ

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, М.Л. Гинзбург³, Н.П. Кутишенко^{1,2}, А.Д. Деев¹, В.П. Смирнов³, Л.Ю. Дроздова¹, Е.В. Даниэльс³, А.В. Фокина³

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Люберецкая районная больница №2
140006, Люберцы, Октябрьский проспект, 338

Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре

С.Ю. Марцевич^{1,2*}, М.Л. Гинзбург³, Н.П. Кутишенко^{1,2}, А.Д. Деев¹, В.П. Смирнов³, Л.Ю. Дроздова¹, Е.В. Даниэльс³, А.В. Фокина³

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Люберецкая районная больница №2. 140006, Люберцы, Октябрьский проспект, 338

Цель. Оценить у пациентов лекарственную терапию, предшествующую развитию острого инфаркта миокарда (ОИМ) и попытаться выявить влияние этой терапии на больничную летальность больных.

Материал и методы. Среди 1133 больных, включенных в регистр ОИМ ЛИС (все случаи ОИМ на территории одного из районов Московской области за 3-х летний период, закончившиеся госпитализацией), проанализирована терапия, получаемая больными перед ОИМ, и оценено влияние каждого конкретного препарата на вероятность смерти во время нахождения в стационаре.

Результаты. Из 1133 больных в стационаре умерли 172 человека (15,2%). Перед госпитализацией β -адреноблокаторы получали 21,4% больных, ингибиторы АПФ — 35,3%, антиагреганты — 15,7%, статины — 1,9%. Отмечено положительное влияние на показатели смертности β -адреноблокаторов [относительный риск (ОР)=0,542; доверительный интервал (ДИ)=0,357–0,824] и ингибиторов АПФ (ОР=0,710; ДИ=0,512–0,986).

Заключение. Значительная часть больных с высоким риском развития ОИМ не получает препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз жизни.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, регистр, предшествующее лечение, госпитальная смертность.

РФК 2012;8(5):681–684

The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate

S.Y. Marceevich^{1,2*}, M.L. Ginzburg³, N.P. Kutishenko^{1,2}, A.D. Deev¹, V.P. Smirnov³, L.Y. Drozdova¹, E.V. Danijel's³, A.V. Fokina³

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991 Russia

³ Lyubertsy regional hospital №2. Oktyabr'skiy prospekt 6, Lyubertsy, Moscow Region, 140006 Russia

Aim. To assess the patients' pharmacotherapy preceding the acute myocardial infarction (AMI) and to assess the effects of this therapy on hospital mortality.

Material and methods. 1133 patients were enrolled into the LIS AMI register. All these patients experienced AMI leading to hospital admitting in the territory of one of the districts of the Moscow Region during 3 years. The pharmacotherapy that patients received before AMI was analyzed as well as the influence of different drugs on the hospital mortality risk.

Results. 172 of 1133 patients (15.2%) died in hospital. Before admission 21.4% of patients received β -blockers, 35.3% — ACE inhibitors, 15.7% — antiplatelet drugs, 1.9% — statins. Reduction in the hospital mortality rate was shown for β -blockers [relative risk (RR)=0.542, confidence interval (CI) =0.357–0.824] and ACE inhibitors (RR=0.710, CI=0.512–0.986).

Conclusion. A significant part of patients with high risk of AMI does not receive drugs with proven positive effect on the life prognosis.

Key words: acute myocardial infarction, registry, previous treatment, hospital mortality rate.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):681–684

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., проф., руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Гинзбург Моисей Львович — к.м.н., зав. кардиологическим отделением Люберецкой районной больницы №2; с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., зав. лабораторией отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Деев Александр Дмитриевич — к.ф.-м.н., зав. лабораторией биостатистики ГНИЦ ПМ

Смирнов Владимир Павлович — к.м.н., главный врач Люберецкой районной больницы №2

Дроздова Любовь Юрьевна — к.м.н., н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Даниэльс Елена Викторовна — врач кардиологического отделения Люберецкой районной больницы №2

Фокина Анна Валерьевна — врач того же отделения

Хорошо известно, насколько серьезным осложнением ишемической болезни сердца (ИБС) является острый инфаркт миокарда (ОИМ), и насколько сильно он может осложнить дальнейшее течение заболевания [1–3]. Хорошо известно также и то, что достижения медицинской науки последних десятилетий, во-первых, позволили оценивать вероятность возникновения ОИМ, ориентируясь в первую очередь на наличие так называемых кардиологических факторов риска [1, 3–4]. Во-вторых, современная медицинская наука обладает арсеналом лекарственных препаратов, способных предупредить развитие ОИМ (в первую очередь, за счет воздействия на известные факторы риска) [1, 3–4]. К сожалению, не менее известен и другой факт: значительная часть больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и ОИМ, в частности, этих лекарств по разным причинам не получает [5–7].

Исследование ЛИС, многократно публиковавшееся ранее, ставило, в том числе, задачу анализа реально принимаемых больными ОИМ лекарственных препаратов и попытки оценить влияние этих препаратов на исходы заболевания.

В данной части работы приводится оценка у пациентов терапии, предшествовавшей развитию ОИМ. Кроме того, предпринимается попытка оценить, как принимаемая терапия или ее отсутствие могли повлиять на исходы болезни.

Материал и методы

Дизайн исследования ЛИС и характеристика включенных в него больных была описана ранее [8–9]. Кратко отметим, что в это исследование были включены 1133 больных, госпитализированных в стационары Люберецкого района Московской области за период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2007 г., у которых при госпитализации подтвердился диагноз ОИМ (он был назван референсным ОИМ). Всего в стационаре умерло 172 из 1133 поступивших больных, т.е. больничная летальность составила 15,2%. Из стационаров был выписан 961 больной, которые составили группу пациентов проспективного наблюдения. Все данные, касающиеся анамнеза, диагностики заболевания, назначенного лечения во время референсного ОИМ были получены из историй болезни.

Первичной конечной точкой исследования ЛИС была общая смертность больных. В данной работе делается попытка описать лекарственную терапию, которую получали больные перед развитием ОИМ, и с помощью математических методов оценить ее возможное влияние на показатели больничной летальности.

Статистическая обработка проводилась с использованием системы SAS. Для моделирования выживаемости и определения прогностически значимых показателей использовалась регрессионная модель

пропорционального риска (Кокса), реализованная в процедуре SAS PROC PHREG. Прогностическая значимость влияния конкретных препаратов на показатели смертности выражалась в показателях относительного риска (ОР) и 95%-ных доверительных интервалов (ДИ) и корректировалась в отношении пола и возраста больных.

Результаты

В табл. 1 приводятся основные клиничко-анамнестические характеристики всех 1133 больных, включенных в исследование ЛИС. Значительная часть больных (примерно 2/3) до ОИМ уже страдала ИБС, кроме того, более 20% больных ранее уже переносили ОИМ, т.е. для них референсный ОИМ был повторным. Многие больные имели в анамнезе различные сердечно-сосудистые заболевания (в том числе, мозговой инсульт), а также сахарный диабет.

У определенной части больных (примерно 1/4) в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний не отмечалось, при этом практически все больные имели типичные факторы риска ИБС (часто — по несколько факторов риска): значительная часть пациентов страдала артериальной гипертонией, имела избыточный вес или ожирение, вела малоподвижный образ жизни. Таким образом, очевидно, что развившийся ОИМ практически у всех больных был либо следствием прогрессирования уже имевшихся сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь ИБС, либо следствием влияния многочисленных факторов сердечно-сосудистого риска.

В табл. 2 приводятся сведения о терапии, которую получали больные непосредственно перед референсным ОИМ. Антиагреганты (в первую очередь, аспирин) принимали всего 15,7%, статины — менее 2%. Несколько лучше была ситуация с β -адреноблокаторами (β -АБ; 21,4%) и ингибиторами ангиотензинпревраща-

Таблица 1. Основные клинические характеристики больных перед референсным ОИМ (n=1133)

Заболевание или фактор риска заболевания	n (%)
Был ранее установлен диагноз ИБС	777 (68,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе	240 (21,2)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	103 (9,0)
Мерцательная аритмия	88 (7,8)
Сахарный диабет 2-го типа	202 (17,8)
Артериальная гипертония	866 (76,4)
Курение	327 (28,9)
Гиперхолестеринемия*	391 (34,5)
Ожирение	457 (40,3)
Малоподвижный образ жизни	735 (64,9)
Отрицательные психосоциальные факторы	541 (47,7)
* Данные об уровне холестерина до развития инфаркта миокарда отсутствовали более чем у 1/3 больных	

Таблица 2. Частота применения кардиологических препаратов с доказанным действием у больных непосредственно перед референсным ОИМ (n=1133)

Препарат	n (%)
Диуретики	148 (13,0)
β-адреноблокаторы	243 (21,4)
Ингибиторы АПФ	400 (35,3)
Антагонисты кальция	84 (7,4)
Антиагреганты	178 (15,7)
Статины	22 (2)

щающего фермента (АПФ; 35,3%). Несмотря на то, что у 7,8% больных присутствовала фибрилляция предсердий, непрямые антикоагулянты не получал ни один пациент.

На рис. 1 представлены данные оценки влияния терапии различными группами лекарственных препаратов, предшествовавшей развитию ОИМ, на смертность в стационаре. Две группы препаратов — β-АБ и ингибиторы АПФ достоверно снижали риск смерти [для β-АБ $OR=0,542$ ($p=0,004$); для ингибиторов АПФ $OR=0,710$ ($p=0,04$)].

Обсуждение

В предыдущих публикациях, посвященных исследованию ЛИС, были подробно проанализированы основные анамнестические факторы, связанные со смертью во время ОИМ в стационаре [9]. Напомним, что в первую очередь речь идет о пожилом возрасте больных, малоподвижном образе жизни, неблагоприятных психосоциальных факторах, сахарном диабете 2-го типа, а также ранее перенесенном инфаркте миокарда.

В публикуемой части работы мы предприняли попытку оценить влияние назначавшихся перед ОИМ лекарственных препаратов на показатели больничной ле-

тальности. Однако перед этим мы оценили реальную частоту назначения лекарственных препаратов, в первую очередь тех препаратов, которые могли положительно повлиять на прогноз жизни в конкретной ситуации. Как уже отмечалось, около 2/3 больных перед референсным ОИМ страдали ИБС (часть из них ранее уже перенесла ОИМ), т.е. согласно современным клиническим рекомендациям эти пациенты определенно нуждались в назначении таких препаратов, как антиагреганты и статины, а большая часть из них — в назначении β-АБ и ингибиторов АПФ [1, 3, 10]. Оказалось, однако, что реальная частота использования данных препаратов была прискорбно мала: статины получали менее 2% больных, антиагреганты — около 15%, несколько лучше обстояло дело с назначением β-АБ и ингибиторов АПФ (21,4% и 35,3%, соответственно). Данный факт, по-видимому, объясняется тем, что эти препараты в основном использовались как средство лечения артериальной гипертензии (которая присутствовала более чем у 70% больных), а не в целях вторичной профилактики ИБС. Крайне показательно, что ни один из 88 больных с фибрилляцией предсердий не принимал антикоагулянты.

Возникает естественный вопрос, каким образом в условиях современного здравоохранения могло получиться так, что значительная часть больных ИБС не получает абсолютно необходимых для них лекарственных препаратов. В первую очередь, следует предположить, что дело в не очень высокой квалификации врачей, у которых наблюдались эти больные. Тем более, что ряд недавно проведенных исследований по контролю знаний врачей выявили весьма серьезные дефекты в их подготовке, прежде всего, связанные с областью доказательной медицины [11–13]. Однако, основная причина плохого качества лечения, видимо, заключается совсем в другом. После получения приведенных выше результатов мы провели в тех же самых стацио-

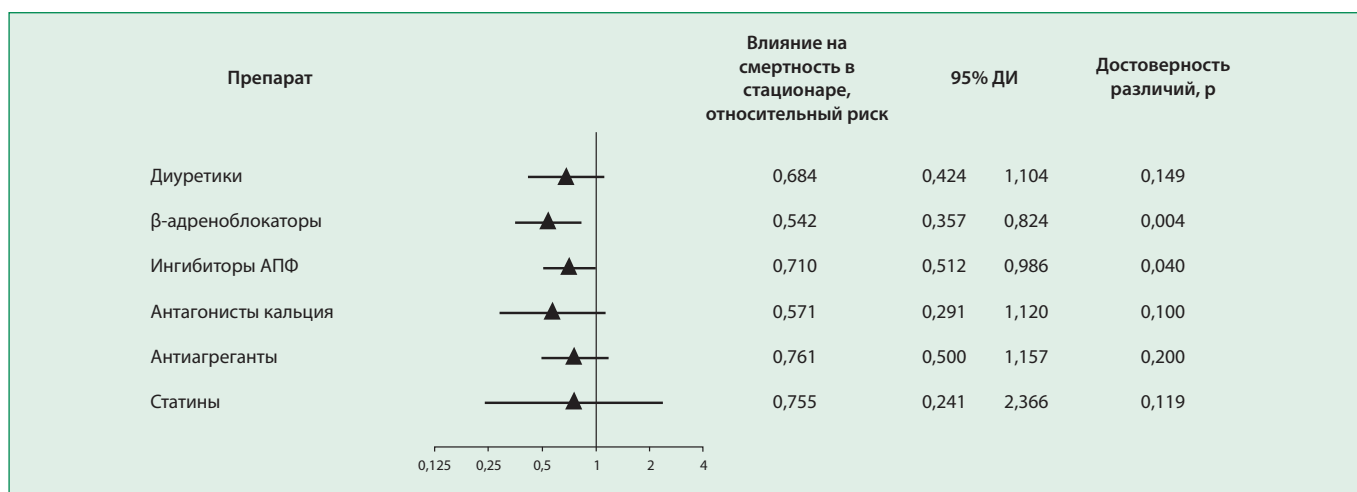


Рисунок 1. Влияние терапии различными группами лекарственных препаратов, предшествовавшей развитию ОИМ, на смертность в стационаре

нарах специальное анкетирование других больных (в 2011–2012 гг.) с ОИМ. Среди 130 опрошенных больных 53% заявили, что они вообще не наблюдались у врачей и даже не обращались к ним перед ОИМ, когда их состояние начало ухудшаться (неопубликованные данные). Таким образом, есть все основания утверждать, что значительная часть больных, реально нуждающихся в медицинской помощи (пациенты либо уже имеющие ИБС, либо с высоким риском развития ИБС), не находятся в сфере внимания (или влияния) практической медицины.

Исследование ЛИС дало возможность косвенно оценить, как прием лекарств (у тех, кто их не принимал) мог бы отразиться на судьбе больных. Как известно, наиболее объективная оценка действия лекарства проводится в рамках так называемых рандомизированных клинических исследований, дающих возможность случайным методом сформировать одинаковые группы больных, получающих и не получающих интересующий исследователя лекарственный препарат. Однако в принципе оценка действия лекарства возможна и в рамках обычной клинической практики, в частности, при использовании регистров (каковым являлось исследование ЛИС). Последнее становится возможным, в первую очередь, тогда, когда в изучаемой выборке часть больных получает, а часть не получает конкретный препарат. Исследование ЛИС предоставило такую возможность, поскольку, как было показано выше, далеко не все больные получали лекарственные препараты, потенциально влияющие на прогноз жизни больного.

Этот анализ показал, что, по крайней мере, две группы препаратов — β -АБ и ингибиторы АПФ — весьма существенно (на 46% и 29%, соответственно) снижали

риск смерти в острой стадии болезни (с учетом поправки на пол и возраст). Можно с определенной степенью точности посчитать, сколько жизней можно было бы спасти, если бы данные препараты принимала существенно большая часть таких больных.

Несколько удивительным может выглядеть факт, что ни статины, ни антиагреганты достоверно не повлияли на риск смерти. Объясняется это, скорее всего, тем, что данные препараты принимала очень небольшая доля больных, и их положительный вклад просто растворился в громадном числе пациентов, их не принимавших.

Заключение

Таким образом, представленная часть исследования ЛИС, анализирувшая лекарственную терапию перед развитием ОИМ, продемонстрировала крайне низкий уровень охвата современными лекарственными препаратами, способными предупредить развитие заболевания и снизить риск его осложнений, в том числе смертельных, нуждающихся в такой терапии пациентов. Причина, по-видимому, заключается в том, что большинство больных просто не находятся в поле зрения практической медицины. Показано, что больные, принимавшие перед ОИМ β -АБ и ингибиторы АПФ, имели значительно меньший риск умереть, чем те, которые эти лекарства не принимали. Нельзя исключить, что столь высокие показатели больничной летальности при ОИМ в нашей стране объясняются низким качеством лечения перед ОИМ.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Bassand J.P., Hamm C.W., Ardisson D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598–1660.
2. Ruda M.Ja., Zysko A.P. Myocardial infarction. M.: Medicina; 1977. Russian (Руда М.Я., Зыско А.П. Инфаркт миокарда. М.: Медицина; 1977).
3. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909–2945.
4. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2012;33(13):1635–1701.
5. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378(9798):1231–1243.
6. Kotseva K., Wood D., De Backer G., et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(2):121–137.
7. Larsen J., Andersen M., Bjerrum L., et al. Insufficient use of lipid-lowering drugs and measurement of serum cholesterol among patients with a history of myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2003;10(1):61–64.
8. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P. et al. A lyubertsy study of mortality among patients with prior acute myocardial infarction: the first results of the LIS study. *The Clinician* 2011;1:24–27. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и соавт. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС». *Клиницист* 2011;1:24–27).
9. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. The LIS study (Lyubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction): a portrait of the patient. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i*

- Profilaktika 2011;10(6):89–93. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., соавт. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011;10(6):89–93).
10. National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with elevation ST. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2007;6(8) suppl 1: 1–85. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007;6(8) приложение 1: 1–85).
11. Martsevich S.Yu., Drozdova L.Yu., Voronina V.P. Health and education of a physician: two parts of the success. *Rational Pharmacother Cardiol* 2010;6(1):73–76. Russian (Марцевич С.Ю., Воронина В.П., Дроздова Л.Ю. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха. *РФК* 2010;6(1):73–76).
12. Martsevich S.Yu., Drozdova L.Yu., Lukina Yu.V. et al. Evaluation by practicing doctors of the modern pharmacotherapy possibilities in patients with ischemic heart disease. Results of doctor interview in Moscow and Voronezh. *Rational Pharmacother Cardiol* 2010;6(2):145–148. Russian (Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Лукина Ю.В., Синягина Н.В., Хелия Т.Г. Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца. Результаты опросов в Москве и Воронеже. *РФК* 2010;6(2):145–148).
13. Drozdova L.Yu., Martsevich S.Yu., Voronina V.P. Evaluation of cardiovascular risk factors prevalence and efficacy of their correction in physicians. Estimation of physicians' expertise in up-to-date clinical guidelines. Results of the "Physician's health and education" study. *Rational Pharmacother Cardiol* 2011;7(2):137–144. Russian (Дроздова Л.Ю., Марцевич С.Ю., Воронина В.П. Одновременная оценка распространенности и эффективности коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей и их знания современных клинических рекомендаций. Результаты проекта «Здоровье и образование врача». *РФК* 2011;7(2):137–144).

Поступила: 07.08.2012
Принята в печать: 16.08.2012